

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.8

Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

ЧИ Є МАЙБУТНЄ У ПРОБІОТИКІВ
В НЕОНАТОЛОГІЇ?
(АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДАНИХ,
ЧАСТИНА 3)

Резюме. Питання доцільності та ефективності використання пробіотиків у новонароджених залишається дискусійним. У травні 2020 року у журналі «Дитяча гастроентерологія та харчування» було опубліковано позиційний лист Комітету з питань харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування та Робочої групи Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з питань пробіотиків та пребіотиків щодо використання пробіотиків у передчасно народжених дітей. У третій частині літературного огляду продовжено знайомство з позиційним документом і результатами багатьох клінічних рандомізованих контрольованих випробувань пробіотиків. Розглядаються відповіді на 6 клінічних питань, які було поставлено робочою групою Комітету для оцінки доцільності використання, шляхів введення, дозування та тривалості використання, а також ефективності та якості пробіотичних препаратів. Доведено, що пробіотики в цілому можуть знизити рівень некротизуючого ентероколіту, сепсису та смертності. З іншого боку, все більша кількість комерційних продуктів, що містять пробіотики, доступні в іноді неоптимальної якості. Крім того, велика кількість відділень у всьому світі регулярно пропонують пробіотичні добавки як стандарт лікування, незважаючи на відсутність вагомих доказів. У цьому документі автори прагнули надати поради, які конкретні штами потенційно можуть бути використані, а які - ні. Крім того, акцентувалась увага на питаннях безпеки добавок пробіотиків для недоношених немовлят. Гарантією якості пробіотичного продукту є позбавлення штамів пробіотиків трансферних генів стійкості до антибіотиків і можливість регулярно виявляти сепсис на тлі використання пробіотиків.

Ключові слова: пробіотики; передчасно народженні діти; мікробом; біфідобактерії; лактобактерії.

Другим клінічним питанням, зазначеним провідними експертами, було: II. Чи слід застосовувати пробіотики у недоношених дітей? Якщо так, то які пробіотики (один або комбінації) та в якій дозі слід застосовувати?

Пробіотичні штами (або їх комбінації), що були протестовані щонайменше на 247 немовлятах і відповідали критеріям визначення на рівні штаму та (на групу) у РКД, обрані наступні: *B. breve* BBG-001(YIT4010), *L. reuteri* DSM 17938, *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, *S. boulardii* CNCM I-745, комбінація *B. bifidum* NCDO 1453 з *L. acidophilus* NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37, або NCIMB 30316), і комбінація *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 і *Str. thermophilus* TH-4. У мережевому мета-аналізі [1] автори проаналізували результати вивчення штамів *B. lactis* Bb 12 і B94 разом, що дає знижені показники НЕК. Однак ці результати багато в чому базувалися на єдиному дослідженні [2], яке вивчало дію штаму B94 у 200 немовлят, що недостатньо для оцінки сепсису. Штам *B. lactis* Bb-12 оцінили у 219 немовлят [3-6] і не призвело до зниження смертності або захворюваності, хоча сила доказовості також була нижче нашого порогу. Оскільки мета авторів полягала у наданні рекомендацій для конкретного штаму, ці два штами *B. lactis* не підлягали подальшій оцінці. Інші пробіотичні штами, які були раніше вивчені в РКД і були узагальнені в попередньому мережевому мета-аналізі групи авторів, але не були визначені на рівні штаму або не досягли порогу 247 немовлят у кожній гру-

пі, це: *Bacillus clausii* (4 штами: O/C, N/R84, T84 і Sin8); *Bacillus coagulans* (раніше *L. sporogenes*); комбінація *Bac. subtilis* R0179 і *E. faecium* R0026; *B. bifidum* OLB6378; комбінація *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum* та *L. acidophilus*; комбінація *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum* і *L. ацидофільна*; *B. breve* M-16V, комбінація *B. breve* та *L. casei*; поєднання *B. Infantis* ATCC 15697 і *L. acidophilus* ATCC 4356; комбінація *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* та *Str. термофільна*; комбінація *B. infantis* PTA-5843, *E. faecium* PTA-5844 і *L. gasseri* PTA-5845; комбінація *B. lactis* Bb-12 і *B. Longum* BB536; *B. longum* BB536; комбінація *B. longum* BB536 та *L. rhamnosus* GG; комбінація *B. longum* 35624 та *L. rhamnosus* GG; комбінація *B. longum* R00175, та інш. Ці пробіотичні штами далі не обговорювалися.

Умовно позитивну рекомендацію мають наступні штами (або комбінації штамів):

Проведено аналіз можливості застосування *L. rhamnosus* GG (LGG) ATCC 53103 порівняно зі звичайним доглядом за недоношеними немовлятами. Смертність та сепсис не показали будь-який чіткий ефект за шкалою GRADE CrI (достовірний інтервал дуже низький і низька впевненість доказів, відповідно). Дослідження на сепсис [8-15] містили достатню кількість немовлят, щоб виключити значний сприятливий ефект від введення *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, тоді як результат щодо смертності був дуже низьким [8-10]. Проте достовірний інтервал для НЕК помітно знижено: всього досліджено 1507 немовлят (107-111, 114);

0,240 (CrI 0,064 до 0,670); тобто низька впевненість доказів. Примітно, що і контрольна, і група втручання містили дуже мало НЕК (2,3 і 0,8% відповідно), тоді як рівень захворювання у контрольних групах усіх 51 РКД разом становив 6,1% в середньому [1]. Крім того, показники смертності та сепсису у дослідженнях, що оцінювали *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, були дуже низькими. Причинами дуже низької частоти подій у контрольній групі може бути внаслідок включення в 6 РКД більш старших дітей (середній гестаційний вік коливався від 29 до 34 тижнів; середня маса тіла коливалася від 1150 до 1950 г). Крім того, у дослідженні Manzoni et al. 2009/2014, як контрольна, так і інтервенційна групи отримували бичачий лактоферин на додаток до плацебо або LGG. Це може пояснити низьку частоту НЕК у дослідженнях, навіть у контрольних групах, хоча останнім часом велика кількість РКД не продемонстрували ефекту лише ентерального введення бичачого лактоферину [16]. Після ретельного аналізу усіх досліджень [18-20] із залученням використання пробіотика *L. rhamnosus* GG (LGG) було зроблено наступні рекомендації: При дотриманні усіх умов безпеки можна умовно рекомендувати використання *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 у дозі від 1 x 10⁹ КУО до 6 x 10⁹ КУО, оскільки це може зменшити НЕК стадії 2 або 3 (низька впевненість доказів).

Шкала доказів GRADE щодо того, чи комбінація *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 та *Str. thermophilus* TH-4 порівняно зі звичайним доглядом за недоношеними немовлятами свідчить про наступне. Смертність та сепсис не показали чіткого напрямку розміру ефекту, особливо якщо брати до уваги CrI (дуже низька та низька впевненість доказів, відповідно). Однак введення цих 3 штамів суттєво знижувало частоту НЕК 2 та 3 стадії (RR 0,29 (0,073 – 0,78)). Доказова база складалася з одного більшого [19] і одного меншого [20] РКД із включенням загалом 1244 немовлят із середньою масою при народженні приблизно 1050 г.

На основі РКД, описаних вище, можна дати умовну рекомендацію щодо використання комбінації *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 та *Str. thermophilus* TH-4 в дозі 3,0 до 3,5×10⁸ КУО (кожного штаму) у недоношених дітей, оскільки є докази низької якості, які можуть зменшити НЕК стадії 2 або 3. Однак сприятливий вплив цих 3 штамів (у дозі від 1,75 до 3,5×10⁸ КУО кожного штаму) щодо зниження НЕК не вдалося продемонструвати в ретроспективній когорті з 580 немовлят масою приблизно 1100 грамів у середньому при народженні [21]. Заключна рекомендація робочої групи Комітету: Якщо всі умови безпеки дотримані, можна умовно рекомендувати використовувати комбінацію *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 та *Str. thermophilus* TH-4 у дозі від 3,0 до 3,5×10⁸ КУО (з кожного штаму), оскільки це може зменшити НЕК на стадії 2 або 3 (низька впевненість доказів).

Щодо штамів (або комбінації штамів), які мають умовно нейтральну або негативну рекомендації, є

наступна інформація. Комісія дійшла висновку, що не можна дати жодних рекомендацій в будь-якому напрямку щодо використання *L. reuteri* DSM 17938, *B. bifidum* NCDO 1453 (зараз рекласифікований як *B. longum*) з *L. acidophilus* NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 або NCIMB 30316), *B. breve* BBG-001 у недоношених дітей для зниження ризику смертності, НЕК стадії 2 або 3, або сепсису (дуже низька впевненість доказів). Крім того, *L. reuteri* DSM 17938, *L. acidophilus* NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 або NCIMB 30316) є штамми, що частково продукують D-лактат, до якого недостатньо даних щодо безпеки в недоношених дітей [23].

Робоча група не рекомендує рутинне використання *S. boulardii* з міркувань безпеки (відповідно до позиції Європейського медичного агентства, яке не дозволяє застосування *S. boulardii* у пацієнтів з центральним венозним катетером, у важкохворих пацієнтів або з ослабленим імунітетом через ризик розвитку грибової інфекції), а також відсутності доказів ефективності (від дуже низького до низького рівнів впевненості доказів) [23].

Наступне, третє, клінічне питання: Чи є комбінації видів більш ефективними, ніж використання одного штаму для зниження ризику НЕК (етап 2 або 3)?

На сьогодні, ймовірно, недоцільно екстраполювати або визначати, чи сприятливий ефект у групі «кілька штамів» був зумовлений ймовірністю того, що більш ефективні штами були використані у цій групі порівняно зі штамми, які використовувалися в групі «один штам». Переважно це залежить від того, який саме використовується штам. З одного боку, використання одного штаму з доведеною ефективністю, ймовірно, буде ефективніше, ніж використання комбінації штамів без доведеної ефективності. З іншого боку, комбінація з 2 або більше незалежно доведених ефективних штамів може бути більш ефективною ніж один ефективний штам, за умови відсутності антагоністичних механізмів. Показано, що з усіх неонатальних досліджень, разом узятих, немає апіорної переваги введення кількох штамів проти одного штаму [1]. Крім того, виявляється, що немає користі від вибору певного роду (*Bifidobacterium* або *Lactobacillus*) або комбінації цих двох.

Таким чином, ці дані, хоча й неспецифічні для штаму, повноцінно не підтверджують думку про те, що введення кількох штамів або комбінацій видів (з іншого роду) є більш ефективним, ніж введення одного пробіотичного штаму.

Комісія умовно рекомендує, щоб при розгляді питання про використання пробіотиків було вибрано штам (або комбінація штамів) з доведеною ефективністю та встановленим профілем безпеки, та не зосереджуватися на введенні кількох штамів з різних родів (дуже низька впевненість доказів)[23].

Однак, у нещодавно опублікованому метааналізі, що включав 45 досліджень з 12 320 учасниками. *Bifidobacterium* plus *Lactobacillus* асоціювалися з нижчими показниками смертності (коефіцієнт ризику 0,56; 95% вірогідний інтервал 0,34-0,84) і

захворюваністю НЕК (0,47; 0,27-0,79) порівняно з плацебо; *Lactobacillus* плюс пребіотик асоціювалися з нижчими показниками захворюваності на НЕК (0,06; 0,01-0,41) порівняно з плацебо; Біфідобактерії плюс пребіотик мали найвищу ймовірність мати найнижчий рівень смертності (поверхня під кумулятивною рейтинговою кривою 83,94%); та *Lactobacillus* плюс пребіотик мали найвищу ймовірність мати найнижчий рівень НЕК (поверхня під кривою кумулятивного рейтингу 95,62%). Були зроблені обмеження: у кількох дослідженнях автори повідомляли дані про дітей з меншою масою при народженні або гестаційним віком [7].

Висновки даного мета-аналізу свідчили про обмеженість ефективності окремих пробіотичних добавок порівняно з комбінованим застосуванням пробіотиків. Для досягнення оптимального впливу на здоров'я недоношених дітей було рекомендовано комбіноване застосування пребіотиків і пробіотиків, особливо *Lactobacillus* або *Bifidobacterium* [7].

Четверте клінічне питання: Яку дозу пробіотичного штаму чи комбінації штамів слід ввести? Як можна побачити в базі даних 51 РКД, уведені дози пробіотичних штамів, що використовуються у недоношених новонароджених, сильно відрізнялися, [1]. Зазвичай дози були в діапазоні від 108 до 109 КУО, але також дози варіювалися від 105 КУО [24] до 1010 КУО [4]. Навіть між дослідженнями, в яких випробовувався той самий штам, уведені дози сильно відрізнялися. У 6 дослідженнях, які вивчали дію штаму *B. lactis Bb-12* [3-6, 21, 22], додаткова доза відрізнялася в 600 разів, від $2,0 \times 10^7$ до $1,2 \times 10^{10}$ КУО. Для інших добре вивчених штамів уведені дози відрізнялися менше; від 2×10^8 до 6×10^9 КУО [8, 9, 25-32] для *L. rhamnosus GG*, від 4×10^7 до 2×10^8 КУО [27-33] для *L. reuteri DSM 17938* та від 1×10^9 до 5×10^9 КУО для *S. boulardii I-745* [34-37].

Невелике дослідження ($n=149$) загалом не показало чітких відмінностей у колонізації між дозуванням 1×10^9 або 1×10^{10} КУО того самого штаму щодня [38]. Однак введення добової дози 1×10^9 КУО 2 штамів пробіотиків було більш ефективним з точки зору колонізації, ніж тижневі або двотижневі дози тих самих штамів [39].

Нещодавно був опублікований систематичний огляд щодо залежності дози пробіотиків у різних клінічних ситуаціях та групи пацієнтів [40]. Лише для антибіотик-асоційованої діареї спостерігали залежність від дози, хоча це не було специфічним для штаму і проаналізовано з усіма пробіотичними штамми одночасно. Для НЕК такого зв'язку не вдалося продемонструвати у недоношених дітей. Автор однак також зазначає, що це питання є дуже маловивченим у різних клінічних умовах. Крім зазначених доз на етикетці продукту добре відомо, що насправді кількість життєздатних бактерій часто значно нижча, іноді лише кілька відсотків від того, що заявлено на упаковці товару [23]. Таким чином, постачальники пробіотиків

повинні завжди надавати звіти про кількість життєздатних бактерій у їхньому продукті, включаючи аналіз стабільності. Крім того, життєздатність пробіотику сильно впливає на те, чи розчиняється він у воді, грудному молоці або суміші [41].

На закінчення, дані не підтверджують думку про те, що більша доза пробіотиків є більш ефективною поряд із нижчою дозою, а оптимальна доза для більшості видів і штамів залишається невизначеною [23].

Таким чином, робоча група Комітету рекомендує, якщо вводяться пробіотики, використовувати такі ж дози, як застосовується у відповідних РКД (дуже низька впевненість доказів). Пробиотичні продукти повинні супроводжуватися офіційними звітами про якість, які підтверджують життєздатність продукту до кінця придатності [23].

Наступне, V клінічне питання: Якою має бути тривалість введення пробіотиків? Ця проблема систематично не досліджувалася. Час після народження, коли починають застосовувати пробіотики, а також загальна тривалість прийому пробіотиків сильно варіюється [1]. Кілька досліджень починали пробіотики відразу після народження, тоді як інші чекали до тижня після народження. У деяких дослідженнях застосування пробіотиків було припинено через 2 тижні. Однак, у більшості досліджень, введення пробіотиків тривало від 4 до 6 тижнів або до виписки. Оскільки ефективність штаму доведена, було б здоровим глуздом вводити пробіотики до і у період, коли ризик НЕК є найвищим, тому відносно швидко після народження. Втім, невідомо, дуже раннє введення високої дози одного або кількох пробіотичних штамів може бути шкідливим або ні, коли «природна» колонізація (за рахунок грудного молока) тільки починається, і коли імунна система недорозвинена, а функція шлунково-кишкового бар'єру порушується через незрілі, не щільні з'єднання і зменшення шару слизу [23].

Дані не дають чітких доказів того, коли слід починати прийом пробіотичних добавок і коли припиняти. Хоча існує обґрунтування того, що тривале використання може запобігти більш «природній» колонізації та/або, що співвідношення ризику та користі може бути найнижчим при застосуванні в період, коли ризик НЕК є найвищим.

Кінцеві рекомендації Комісії наступні: наявні дані не вказують чітко на оптимальний початок або тривалість лікування. Автори умовно рекомендують окремим підрозділам визначити тривалість лікування, виходячи з популяції, хто їх отримуватиме та ймовірність розвитку захворювань, таких як НЕК (дуже низька впевненість доказів) [23].

Останнє, шосте клінічне питання, на яке відповідала робоча група Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з питань пробіотиків та пребіотиків: Чи доцільно вводити інші штами, ніж ті, що досліджені у великих добре проведених РКД? Нещодавній мережевий мета-аналіз показує, що

результати РКД на різних пробіотичних штаммах значною мірою відрізняються від 3-х проаналізованих результатів [1]. Залишається з'ясувати, чи є це справді відображення переваг конкретного штаму, внутрішньої та зовнішньої валідності досліджень, чи питання потужності [42]. Однак, враховуючи вразливу групу пацієнтів та вищезгадані потенційні проблеми з безпекою та якістю продукції, можна рекомендувати лише високоякісні, безпечні та підтверджені фактами штами для клінічного використання.

Тому Комісія умовно рекомендує за клінічних умов використовувати один штаб або комбінацію штабів, що повинно ґрунтуватися на позитивних результатах добре проведених РКД (дуже низька впевненість доказів). Однак за дослідницьких умов доцільно тестувати нові штами або нові комбінації штабів [23].

Таким чином, втручання, пов'язане із шлунково-кишковим трактом, яке є одночасно найбільш безпечним і ефективним у зниженні захворюваності та смертності, безумовно, полягало б у стимулюванні використання непастеризованого власного молока матері. Однак, особливо у відділеннях інтенсивної терапії з високою захворюваністю НЕК, можна розглянути питання про застосування профілактичної пробіотичної терапії. Представлений документ, позиція робочої групи були спрямовані на те, щоб надати деякі рекомендації щодо того, які штами пробіотиків довели свою ефективність, а також вирішити питання їх безпеки.

Автори лише радять використання певних штабів пробіотиків, які виявилися безпечними та ефективними з тих, які були досліджені у великій кількості немовлят з ДММТ. На сьогодні, все ще існує потреба у добре розроблених і ретельно проведених РКД з відповідними критеріями включення/виключення та відповідними розмірами вибірки. Вони особливо заохочують проводити випробування, які мають на меті включно недоношених дітей (особливо з <26 тижнів вагітності), оскільки ці діти відносно недостатньо вивчені дотепер. Хоча ці немовлята мають найвищий ризик НЕК, ризик шкоди від пробіотиків також може бути найвищим [23].

Такі дослідження повинні визначити оптимальні дози та тривалість прийому, а також надання додаткової інформації про довгострокову безпеку пробіотиків. Пробиотичні продукти, які використовуються, повинні проходити процедури систематичного контролю якості у відповідних органах для підтвердження життєздатності та визначення рівня(рів) напруги активної речовини інгредієнт(тів). Оскільки більшість опублікованих на даний момент досліджень фінансувалися компаніями, незалежні випробування, які переважно фінансуються спільно національним/урядовим/Європейським Союзом органами та іншими міжнародними організаціями, було б бажано. Нарешті, довгострокове спостереження є виправданим не тільки з точки зору розвитку нервової системи, але також з точки зору безпеки та імунітету [23].

Іншою серйозною проблемою в багатьох РКД є визначення НЕК. Мабуть, тільки доведений хірургічним шляхом НЕК є надійним результатом, і про це завжди слід повідомляти окремо в майбутніх випробуваннях. У багатьох випробуваннях засліплення є важливою проблемою, а NEC етапу 2 не є точним діагнозом [23].

Іншими відкритими питаннями, які не розглядалися у багатьох проведених дослідженнях, є оптимальна матриця пробіотичної добавки (порошок, капсули або рідини), а також стратегія супутнього годування (власне або донорське грудне молоко або суміш), незважаючи на той факт, що вони можуть вплинути на результати. Вважається, що немовлята на грудному вигодовуванні краще реагують на пробіотики через той факт, що лише жіноче молоко містить олігосахариди жіночого молока, від яких отримують користь біфідобактерії, особливо *B. infantis* [44]. Чи є далі потенційна різниця в ефективності між молоком власної матері або донорським молоком, залишається невідомо. Хоча донорське молоко все ще містить олігосахариди, всі корисні бактерії, які зазвичай містять свіже жіноче молоко [45], знищуються в процесі пастеризації. З іншого боку, матері, які приймають антибіотики, мають менше біфідобактерій у молоці [46]. Тим не менш, у нещодавньому огляді Cochrane не рекомендувалося мамам недоношених дітей використовувати пробіотики [47].

Захоплюючими новими напрямками досліджень є вивчення вбитих пробіотиків або тісно пов'язаних постбіотиків, які все ще можуть мати сприятливий імунологічний ефект, але усувають ризик, наприклад, сепсису або контамінації [48-49]. Тому з нетерпінням очікуємо результати нових клінічних досліджень і роз'яснень щодо багатьох відкритих питань, пов'язаних із призначенням пробіотиків у педіатричній практиці та в новонародженому зокрема.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

*Згідно з листком-вкладишем Лінекс®

Дитячі краплі, дієтична добавка.

** Лінекс бебі® згідно з інструкцією для медичного застосування РП UA/14576/01/01

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника, та щодо небажаних явищ та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки - ТОВ «Сандоз Україна», що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача: +380 (44) 495 28 66, +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-29-ЛИН-ОТС-0921

Література

1. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(1):103-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897
2. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Özyazıcı E, Beken S, Zenciroğlu A, et al. The pro-pre-save study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2015;166(3):545-51 e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.004
3. Hays S, Jacquot A, Gauthier H, Kempf C, Beissel A, Pidoux O, et al. Probiotics and growth in preterm infants: A randomized controlled trial, PREMAPRO study. *Clin Nutr.* 2016;35(4):802-11. doi: 10.1016/j.clnu.2015.06.006
4. Mihatsch WA, Vossbeck S, Eikmanns B, Hoegel J, Pohlandt F. Effect of *Bifidobacterium lactis* on the incidence of nosocomial infections in very-low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Neonatology.* 2010;98(2):156-63. doi: 10.1159/000280291
5. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4025-31. doi: 10.1128/JCM.00767-06
6. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skouroliakou M, Giakoumatou A, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007;83(9):575-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2006
7. Chi C, Li C, Buys N, Wang W, Yin C, Sun J. Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*[Internet]. 2021[cited 2021 Sep 15];147(1):e20200706. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/147/1/e20200706/33476/Effects-of-Probiotics-in-Preterm-Infants-A-Network?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2020-0706
8. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(13):1421-8. doi: 10.1001/jama.2009.1403
9. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1735-42. doi: 10.1086/504324
10. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol.* 2011;31(1):63-9. doi: 10.1038/jp.2010.57
11. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate.* 2002;82(2):103-8. doi: 10.1159/000063096
12. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills DA, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):216-25. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818de195
13. Chrzanowska-Liszewska D, Seliga-Siwecka J, Kornacka MK. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplemented enteral feeding on the microbiotic flora of preterm infants-double blinded randomized control trial. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):57-60. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.002
14. Pärtty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;163(5):1272-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.035
15. Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus* GG. *Arch Dis Child.* 1993;69(5 Spec No):483-7. doi: 10.1136/adc.69.5_spec_no.483
16. Griffiths J, Jenkins P, Vargova M, Bowler U, Juszczak E, King A, et al. Enteral lactoferrin to prevent infection for very preterm infants: the ELFIN RCT. *Health Technol Assess* 2018;22(74):1-60. doi: 10.3310/hta22740
17. Dang S, Shook L, Garlitz K, Hanna M, Desai N. Nutritional outcomes with implementation of probiotics in preterm infants. *J Perinatol.* 2015;35(6):447-50. doi: 10.1038/jp.2014.234
18. Luoto R, Matomäki J, Isolauri E, Lehtonen L. Incidence of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants related to the use of *Lactobacillus* GG. *Acta Paediatr.* 2010;99(8):1135-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01795.x
19. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, Shane AL, Patel RM. Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2018;195:73-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.055
20. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirodda M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;132(6):1055-62. doi: 10.1542/peds.2013-1339
21. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 2005;147(2):192-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.03.054
22. Li D, Rosito G, Slagle T. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in neonates: an 8-year retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(6):445-9. doi: 10.1111/jcpt.12084
23. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):664-80. doi: 10.1097/MPG.0000000000002655
24. Fernández-Carrocera LA, Solís-Herrera A, Cabanillas-Ayón M, Gallardo-Sarmiento RB, García-Pérez CS, Montaña-Rodríguez R, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of

probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*[Internet]. 2013[cited 2021 Sep 10];98(1):F5-9. Available from: <https://fn.bmj.com/content/98/1/F5.long> doi: 10.1136/archdischild-2011-300435

25. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2012;32(4):253-9. doi: 10.1038/jp.2011.51

26. Van Niekerk E, Nel DG, Blaauw R, Kirsten GF. Probiotics Reduce Necrotizing Enterocolitis Severity in HIV-exposed Premature Infants. *J Trop Pediatr*. 2015;61(3):155-64. doi: 10.1093/tropej/fmv004

27. Shadkam MN, Jalalizadeh F, Nasiriani K. Effects of Probiotic *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) on the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Premature Infants. *Iranian J Neonatol*. 2015;6(4):15-20. doi: 10.22038/IJN.2015.6143

28. Wejryd E, Marchini G, Frimmel V, Jonsson B, Abrahamsson T. Probiotics promoted head growth in extremely low birthweight infants in a double-blind placebo-controlled trial. *Acta Paediatr*. 2019;108(1):62-9. doi: 10.1111/apa.14497

29. Cui X, Shi Y, Gao S, Xue X, Fu J. Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preterm infants: a double-blinded randomized controlled study. *Ital J Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2021 Oct 15];45(1):140. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0716-9> doi: 10.1186/s13052-019-0716-9

30. Kaban RK, Wardhana, Hegar B, Rohsiswatmo R, Handryastuti S, Amelia N, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 Improves Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(6):545-53. doi: 10.5223/pghn.2019.22.6.545

31. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics*[Internet]. 2012[cited 2021 Sep 24];130(5):e1113-20. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/130/5/e1113/32387/Prophylactic-Probiotics-to-Prevent-Death-and?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2011-3584

32. Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, Erdeve O, Uras N, et al. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F110-5. doi: 10.1136/archdischild-2013-304745

33. Indrio F, Riezzo G, Tafuri S, Ficarella M, Carlucci B, Bisceglia M, et al. Probiotic Supplementation in Preterm: Feeding Intolerance and Hospital Cost. *Nutrients*[Internet]. 2017[cited 2021 Aug 31];9(9):965. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/965> doi: 10.3390/nu9090965

34. Demirel G, Erdeve O, Celik IH, Dilmen U. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*[Internet]. 2013[cited 2021 Sep 14];102(12):e560-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.12416> doi: 10.1111/apa.12416

35. Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Early Hum Dev*. 2013;89(12):1033-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.013

36. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev*. 2003;74(2):89-96. doi: 10.1016/s0378-3782(03)00090-2

37. Xu L, Wang Y, Wang Y, Fu J, Sun M, Mao Z, et al. A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in formula-fed preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3):296-301. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.013

38. Dutta S, Ray P, Narang A. Comparison of stool colonization in premature infants by three dose regimes of a probiotic combination: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2015;32(8):733-40. doi: 10.1055/s-0034-1395473

39. Watkins C, Murphy K, Dempsey EM, O'Shea CA, Murphy BP, O'Toole PW, et al. Dose-interval study of a dual probiotic in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(2):F159-64. doi: 10.1136/archdischild-2017-313468

40. Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes*. 2017;8(2):143-51. doi: 10.3920/BM2016.0140

41. Watkins C, Murphy K, Dempsey EM, Murphy BP, O'Toole PW, Paul Ross R, et al. The viability of probiotics in water, breast milk, and infant formula. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):867-70. doi: 10.1007/s00431-018-3133-y

42. Wu RY, Pasyk M, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Mao YK, et al. Spatiotemporal maps reveal regional differences in the effects on gut motility for *Lactobacillus reuteri* and *rhamnosus* strains. *Neurogastroenterol Motil*[Internet]. 2013[cited 2021 Oct 7];25(3):e205-14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12072> doi: 10.1111/nmo.12072

43. Underwood MA, Davis JCC, Kalanetra KM, Gehlot S, Patole S, Tancredi DJ, et al. Digestion of Human Milk Oligosaccharides by *Bifidobacterium breve* in the Premature Infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):449-55. doi: 10.1097/MPG.0000000000001590

44. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*[Internet]. 2018[cited 2021 Sep 8];9:361. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00361/full> doi: 10.3389/fimmu.2018.00361

45. Padilha M, Iaucci JM, Cabral VP, Diniz EMA, Taddei CR, Saad SMI. Maternal antibiotic prophylaxis affects *Bifidobacterium* spp. counts in the human milk, during the first week after delivery. *Benef Microbes*. 2019;10(2):155-63. doi: 10.3920/BM2018.0046

46. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2018[cited 2021 Oct 7];12(12):CD012519. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012519.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD012519.pub2

47. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for Preterm Neonates-The Next Frontier. *Nutrients*[Internet]. 2018[cited 2021 Sep 18];10(7):871. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/7/871> doi: 10.3390/nu10070871

48. Aguilar-Toalá JE, García-Varela R, García HS, Mata-Haro V, Gonzalez-Cordova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Tech*. 2018;75:105-14. doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009

49. Pique N, Berlanga M, Minana-Galbis D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2019[cited 2021 Sep 26];20(10):2534. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/10/2534>

**ЕСТЬ ЛИ БУДУЩЕЕ У ПРОБИОТИКОВ
В НЕОНАТОЛОГИИ?
(АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ, ЧАСТЬ 3)**

Т.К. Знаменская, А.В. Воробьева

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии имени академика
Е.М. Лукьяновой
НАМН Украины»
(г.Киев, Украина)

Резюме. Вопрос целесообразности и эффективности использования пробиотиков у новорожденных остается дискуссионным. В мае 2020 года в журнале «Детская гастроэнтерология и питание» было опубликовано позиционное письмо Комитета по вопросам питания Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Рабочей группы Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания по пробиотикам и пребиотикам относительно использования пробиотиков у недоношенных детей. В третьей части литературного обзора продолжением знакомство с позиционным документом и результатами многих клинических рандомизированных контролируемых испытаний пробиотиков. Рассматриваются ответы на 6 клинических вопросов, поставленных рабочей группой Комитета для оценки целесообразности использования, путей введения, дозировки и продолжительности использования, а также эффективности и качества пробиотических препаратов. Доказано, что пробиотики в целом могут снизить уровень некротирующего энтероколита, сепсиса и смертности у новорожденных. С другой стороны, все большее количество коммерческих продуктов, содержащих пробиотики, доступны с иногда неоптимальным качеством. Кроме того, большое количество отделений во всем мире регулярно предлагают пробиотические добавки как стандарт лечения, несмотря на отсутствие весомих доказательств. Кроме того, акцентировалось внимание на вопросах безопасности добавок пробиотиков для преждевременно рожденных детей. Гарантией качества пробиотического продукта является лишение штаммов пробиотиков трансфертных генов устойчивости к антибиотикам и возможность регулярно выявлять сепсис на фоне использования пробиотиков.

Ключевые слова: пробиотики; преждевременно рожденные дети; микробиом; бифидобактерии; лактобактерии.

**DO PROBIOTICS HAVE A FUTURE IN
NEONATOLOGY?
(ANALYSIS OF THE LATEST DATA. PART 3)**

T. K. Znamenska, O.V. Vorobiova

State Institution
“Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology named after academician
O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine”
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The issue of feasibility and effectiveness of probiotics use in newborns is still discussable. A position letter of the Committee on nutrition of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) and the Working group of the ESPGHAN on probiotics and prebiotics issues was published in May 2020 in “Pediatric Gastroenterology and Nutrition” magazine as for the use of probiotics in premature newborns. The third part of the literature continues with the position paper and the results of many randomized controlled clinical trials of probiotics. The article considers the answers to 6 clinical questions posed by the working group of the Committee to assess the feasibility of use, routes of administration, dosage and duration of use, as well as the effectiveness and quality of probiotic drugs. It was proved that probiotics, in general, could decrease the level of necrotising enterocolitis, sepsis, and mortality. On the other hand, an increasing number of commercial products containing probiotics of non optimal quality are available. In addition, a large number of departments in the world regularly suggest probiotic supplements as a treatment standard despite the absence of any solid evidence. Moreover, the emphasis was placed on issues of safety of probiotic supplements for premature newborns. Guarantee of quality of probiotic product is deliverance of probiotic strains by transfer genes of resistance to antibiotics, the ability to regularly detect sepsis while using probiotics.

Keywords: Probiotics; Premature Newborns; Microbiome; Bifidobacteria; Lactobacilli.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України", завідувач відділу неонатології, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м. Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова 2021

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна – член-кореспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

© Т.К. Znamenska, O.V. Vorobiova 2021

Contact Information:

Tetiana Znamenska – DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Надійшло до редакції 09.10.2021 р.
Підписано до друку 10.11.2021 р.